

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

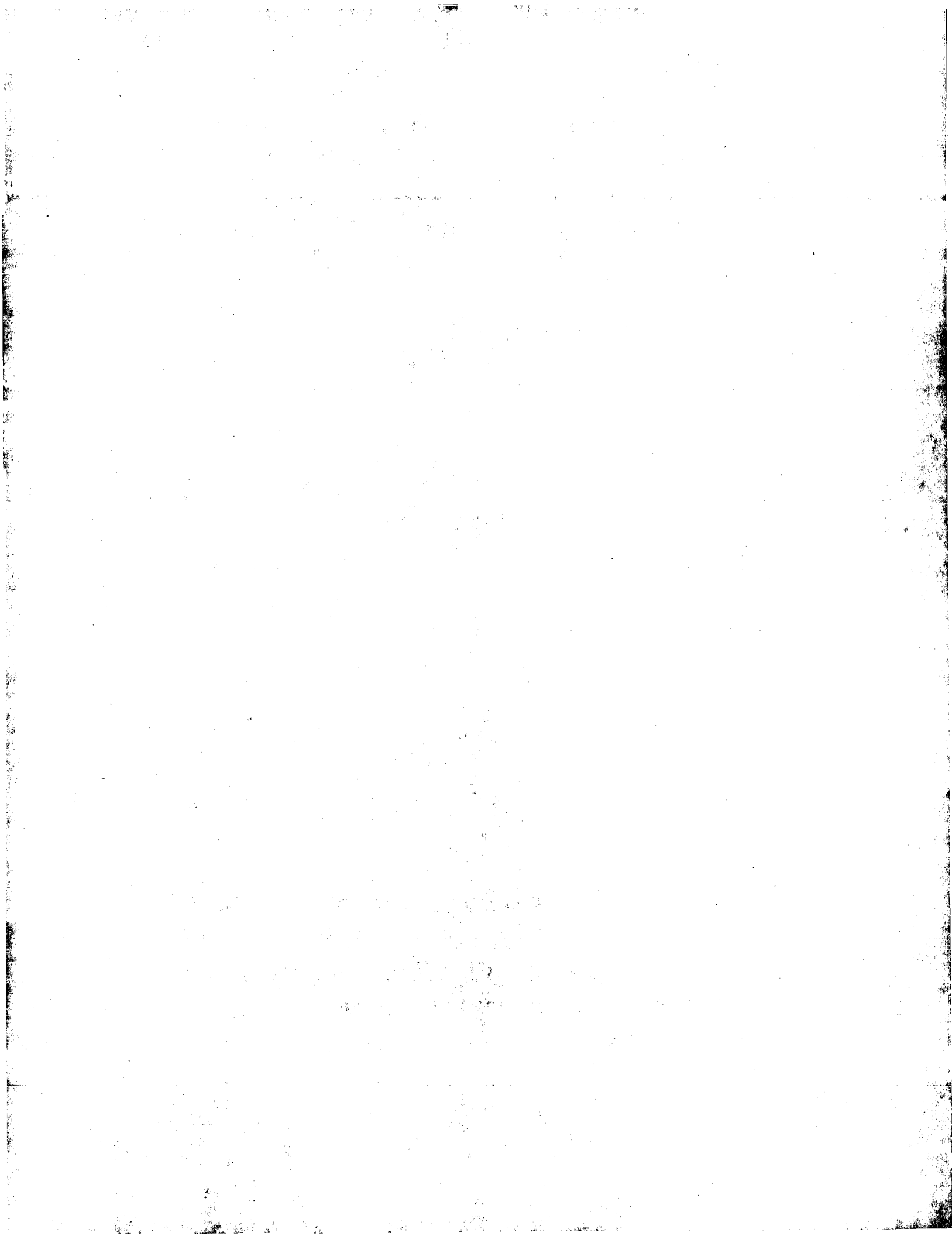
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



⑤1

Int. Cl. 2:

G 01 N 31/22

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 27 52 352 A 1

①1

Offenlegungsschrift 27 52 352

②1

Aktenzeichen: P 27 52 352.0-52

②2

Anmeldetag: 23. 11. 77

④3

Offenlegungstag: 1. 6. 78

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

24. 11. 76 V.St.v.Amerika 744703

⑤4

Bezeichnung: Prüfmittel zum Nachweis und zur Bestimmung einer Komponente in einer Probe

⑦1

Anmelder: Miles Laboratories, Inc., Elkhart, Ind. (V.St.A.)

⑦4

Vertreter: Wuesthoff, F., Dr.-Ing.;
Pechmann, E. Frhr. von, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Behrens, D., Dr.-Ing.;
Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Erfinder: Johnston, Katherine Gentry, Elkhart; Smith, Melvin Dee, Wakarusa;
Ind. (V.St.A.)

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 27 52 352 A 1

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E. A. PECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

2752352

8000 MÜNCHEN 90
SOPHIEENSTRASSE 2
TELEFON (089) 662051
TELEX 521070
TELEGRAMME:
PROTEKTPATENT MÜNCHEN

1A-49 869
Anm.: Miles Lab.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- ① Prüfmittel zum Nachweis und zur Bestimmung einer Komponente in einer Probe mit Hilfe einer Trägermatrix, in der ein Reaktionssystem aus mindestens einem Bestandteil enthalten ist, das mit der Komponente eine nachweisbare Reaktion ergibt, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß die Matrix ein Tuch ist aus einer Vielzahl von Fäden, von denen mindestens ein Teil im wesentlichen ausschließlich mindestens einen Bestandteil des Reaktionssystems enthält.
2. Prüfmittel nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß das Reaktionssystem mindestens zwei Bestandteile umfaßt und ein Bestandteil in einem Teil der Fäden und ein anderer Bestandteil in einem anderen Teil der Fäden enthalten ist.
3. Prüfmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß die Trägermatrix aus mindestens zwei Teilen besteht, von denen jeder ein Reaktionssystem enthält, das auf eine unterschiedliche Grenzkonzentration der Probe anspricht.
4. Prüfmittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß die Fäden miteinander verweht sind.
5. Prüfmittel nach Anspruch 4, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß das Reaktionssystem entweder in den Kettfäden oder in den Schußfäden nthalten ist.

809822/0800

../2

2752352

6. Prüfmittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch g e - k e n n z e i c h n e t , daß die Fäden im wesentlichen parallel sind und auf einer Trägermatrix befestigt.
7. Prüfmittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch g e - k e n n z e i c h n e t , daß die Matrix gewirkt ist.
8. Prüfmittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch g e - k e n n z e i c h n e t , daß die Matrix Fäden bzw. Fasern in willkürlicher Orientierung enthält.
9. Mittel nach Anspruch 1 bis 5, dadurch g e - k e n n z e i c h n e t , daß die das Reagenssystem enthaltenden Fäden in der Matrix mindestens eine Ziffer oder ein geometrisches Zeichen bilden, das bei einer vorbestimmten Grenzkonzentration der Komponente eine Reaktion ergibt.
10. Mittel nach Anspruch 1 bis 9, dadurch g e - k e n n z e i c h n e t , daß es ein Reagenssystem enthält zur Bestimmung von Glucose, Billirubin, Urobilinogen, Albumin, Protein, Keton, okkultem Blut, Nitrit, Wasserstoffionen oder Cholesterin.
11. Verfahren zur Herstellung eines Prüfmittels nach Anspruch 1 bis 10, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man mindestens einen Bestandteil des Reaktionssystems in eine erste Gruppe von Fädeneinbringt und diese Fäden mit einer zweiten Gruppe von Fäden durch Weben, Wirken, Filzen oder Aufkleben auf eine Unterlage zu einem Tuch verarbeitet.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man die weiteren Bestandteile des Reaktionssystems in die fertige Matrix einbringt.

809822/0800

6231

DR. ING. E. WUESTHOFF
DR. E. A. PECHMANN
DR. ING. D. BERRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

3

8000 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON (089) 662051
TELEX 524070
TELEGRAMME:
PROTEKT-PATENT MÜNCHEN

2752352

1A-49 869

P a t e n t a n m e l d u n g

Anmelder: MILES LABORATORIES, INC.
Elkhart, Indiana 46514, U.S.A.

Titel: Prüfmittel zum Nachweis und zur Bestimmung
einer Komponente in einer Probe

809822/0800

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft ein Prüfmittel und ein Verfahren zur Bestimmung des Vorhandenseins einer Komponente in einer Probe sowie ein Verfahren zur Herstellung des Prüfmittels. In dem Prüfmittel wird ein Reaktionssystem angewandt, bei dem eine nachweisbare Reaktion bei Berührung mit dem Bestandteil der Probe auftritt, wobei das Reaktionssystem in einer Trägermatrix eingebaut ist. Die Trägermatrix umfaßt einzelne Fäden, die zu einem Tuch bzw. einer Fläche geformt sind. Mindestens ein Bestandteil des Reaktionssystems ist in einige der Fäden eingebaut worden, bevor diese zu dem Tuch verknüpft worden sind. Das Verfahren zur Herstellung des Prüfmittels umfaßt ein Verflechten der Fasern, die mindestens einen Reaktionsbestandteil enthalten, mit einem Strang (Kettfaden) aus anderen Fasern, Wirken der Fasern zu einem Tuch, Herstellung eines Tuchs aus beliebig orientierten Fasern oder Aufbringen (Aufkleben) der Fasern auf eine Trägermatrix in im wesentlichen paralleler Orientierung.

Die Erfindung bezieht sich auf die Analyse bzw. den Nachweis einer Komponente in einer Probe, wobei ein Reaktionssystem mit der Komponente in Wechselwirkung tritt unter Bildung einer nachweisbaren Reaktion, die indikativ ist für das Vorhandensein, und/oder die Konzentration der Komponente. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Trägermatrix, die aus einzelnen Fäden besteht, aus denen ein Tuch hergestellt worden ist, wobei einige der Fäden mindestens einen Bestandteil des Reaktionssystems enthalten, bevor sie zu dem Tuch bzw. der Matrix verarbeitet werden.

809822/0800

../2

2752352

Es gibt zur Zeit verschiedene Prüfmittel, besonders auf dem Gebiet der medizinischen Diagnostik mit Hilfe deren das Vorhandensein einer bestimmten Komponente in einer Probe nachgewiesen werden kann. Neben den zahlreichen elektronischen und mechanischen Vorrichtungen bzw. Prüfmitteln für diesen Zweck hat eine bestimmte Form des visuellen Nachweises verbreitete Anwendung und Anerkennung gefunden. Die sogenannten "dip-and-read" ("Eintauch- und Ables")-Reagensstreifen werden verbreitet angewandt, insbesondere zur chemischen Analyse von biologischen Flüssigkeiten, aufgrund ihrer verhältnismäßig niedrigen Kosten, einfachen Anwendung und Schnelligkeit, mit der die Ergebnisse erhalten werden. Derartige Reagensstreifen verwenden im allgemeinen Reaktionssysteme, die in einem saugfähigen Träger, wie Papier, enthalten sind.

Es sind viele verschiedene Formen für derartige saugfähige Träger bekannt. Zum Beispiel ist in der US-PS 3 846 247 die Anwendung von Filzen, porösen Keramikstreifen und gewebten oder verfilzten Glasfasern angegeben. Als Ersatz für Papier wird in der US-PS 3 552 948 die Verwendung von Holzstäben, Tuch, Schwammmaterial und tonartigen Substanzen angegeben. Die Anwendung von Vliesen aus synthetischem Harz und Glasfaserfilzen anstelle von Papier ist in der GB-PS 1 369 139 angegeben. In der GB-PS 1 349 623 wird die Verwendung eines lichtdurchlässigen Gewirkes aus dünnen Fasern bzw. Fäden angegeben, das eine darunterliegende Papiermatrix bedeckt. Dabei ist auch erwähnt, daß das Papier mit einem Teil des Reaktionssystems imprägniert sein kann und das Gewirk mit anderen, möglicherweise unverträglichen Reagentien. Schließlich lehrt die FR-PS 2 170 397 die Anwendung von Trägermatrices mit mehr als 50 % Polyamidfäden.

Bei all den oben erwähnten Druckschriften ist das Reaktionssystem (d.h. die Reagentien, die zum Nachweis der unbekannten Komponente dienen) homogen in einer festen Matrix

809822/0800

../3

2752352

verteilt. Infolgedessen werden im Falle von Tuch oder gewebten Matrices, Filzen und Vliesen die Bestandteile durch Imprägnieren in das fertige Tuch eingebracht, üblicherweise durch Eintauchen in eine Lösung und anschließendes Trocknen.

Diese bekannten Prüfmittel besitzen verschiedene Nachteile, die erfindungsgemäß überwunden werden sollen. Durch einige bekannte Prüfmittel werden einige dieser Nachteile überwunden, aber keines ist vollständig befriedigend.

Eines der Probleme, dem der Fachmann auf dem Bereich von diagnostischen Teststreifen gegenübersteht, ist das der Trennung miteinander unverträglicher Bestandteile eines Reaktionssystems. Zum Beispiel hat es sich bei einem Reaktionssystem, das geeignet ist zum Nachweis von okkultem Blut in Urin, gezeigt, daß organische Peroxide in Gegenwart eines Indikators, wie o-Tolidin, nach längerer Lagerung sich verfärben. Ein anderes Beispiel für unverträgliche Reagentien liegt vor bei Teststreifen, die auf Keton im Urin ansprechen. In diesem Falle können möglicherweise der Nitroprussidindikator und der alkalische Puffer miteinander reagieren. Daher wäre eine Trägermatrix, die imstande ist, diese Bestandteile physikalisch voneinander zu trennen, günstig und würde wesentlich zur Verbesserung des Standes der Technik beitragen.

Ferner ist bisher kein bequemes Verfahren bekannt um Prüfmittel herzustellen, die selbst geeicht sind. Bei der zur Zeit üblichen Anwendungsweise wird ein Teststreifen in eine Urinprobe eingetaucht, und der Laborant muß eine vorbestimmte Zeit warten, bevor er den Teststreifen mit einer Standard-(Farb)-karte vergleicht. Der Farbfleck auf der Karte, der dem Farbton am ähnlichsten ist, der sich während einer vorbestimmten Zeitdauer auf dem Teststreifen entwickelt, ist ein Zeichen für den Gehalt an Komponente in dem System. Ein derartiges Verfahren besitzt jedoch zahlreiche Nachteile. Erstens erhält man ein ungenaues Ergebnis,

809822/0800

2752352

wenn der Streifen zu früh oder zu spät abgelesen wird, zweitens muß der Laborant, der den Streifen untersucht, ein gutes Farbunterscheidungsvermögen besitzen. Schon eine leichte Farbschwäche bzw. Farbblindheit kann zu einer großen Ungenauigkeit führen. Drittens haben Versuche gezeigt, daß das Ergebnis eines Farbvergleichs zwischen einem nassen Streifen und einer Standard-Farbkarte von Person zu Person etwas variiert.

Die Lösung dieses Problems wäre ein Reagensstreifen, der direkt abgelesen werden kann, ohne auf eine Farbkarte zurückgreifen zu müssen. Ein Streifen, bei dem eine Zahl oder ein geometrisches Symbol abgelesen werden könnte, das für die Konzentration einer in der Probe vorhandenen Komponente typisch ist, würde daher zu einer deutlichen Verbesserung der Genauigkeit und Bequemlichkeit bei der Anwendung führen.

Ein anderes Problem, das mit Reagensstreifen verbunden ist, tritt im Bereich der Herstellung auf. Aufgrund der großen Wichtigkeit der Genauigkeit im Bereich der analytischen Chemie ist es für die Hersteller von Streifen wichtig, die Qualität ihrer Produkte genau zu überwachen. Tatsächlich werden Millionen Dollar jedes Jahr in Programme zur Sicherstellung der Qualität investiert. Die Produkte werden, wenn sie die Fabrik verlassen, analysiert und sowohl die Stabilität als auch die Wirksamkeit werden sorgfältigen Untersuchungen unterworfen. Wenn fehlerhafte Produkte festgestellt werden, müssen diese häufig insgesamt verworfen werden, wobei die gesamten Komponenten eines bestimmten Reaktionssystems verlorengehen. Der Stand der Technik würde dadurch wesentlich verbessert werden, wenn es nicht mehr notwendig wäre, einen gesamten Ansatz von fehlerhaften Reagensstreifen (und damit die kostspieligen Reagenssysteme, die darin enthalten sind) zu verwerfen.

Um diese Nachteile der bekannten Teststreifen zu überwinden, wurde ein ausgedehntes Forschungsprogramm eingeleitet.

809822/0800

../5

2752352

Es wurde nach einer Möglichkeit gesucht, Reagentien innerhalb einer Trägermatrix auf einfache Weise zu trennen, eine lange Lagerung zu ermöglichen, eine bessere Regelung der Gleichmäßigkeit der Reagentien über den gesamten Bereich der Trägermatrix zu ermöglichen und Reagensstreifen zu entwickeln, die selbst geeicht sind. Diese Aufgabe konnte erfindungsgemäß gelöst werden.

Kurz gesagt betrifft die Erfindung ein Prüfmittel und ein Verfahren zur Bestimmung des Vorhandenseins (und der Konzentration) einer Komponente in einer Probe. Bei dem Prüfmittel wird eine Trägermatrix angewandt, in der ein Reagenssystem enthalten ist, das mit einer Komponente der Probe unter Bildung einer nachweisbaren Reaktion in Wechselwirkung treten kann. Die Trägermatrix umfaßt einzelne Fasern bzw. Fäden, die ein Tuch bilden, wobei mindestens einige der Fäden im wesentlichen ausschließlich imprägniert sind mit mindestens einem der Bestandteile des Reaktionssystems, bevor sie zu der Matrix verarbeitet werden. So kann das Prüfmittel eine Trägermatrix umfassen mit Längs- und Querfäden, wobei mindestens eine ausreichende Zahl von Querfäden mindestens einen Bestandteil des Reaktionssystems enthält. Die Matrix kann auch ein filzartiges Tuch umfassen, das ebenfalls aus einzelnen Fasern besteht, von denen einige getrennt mindestens einen Bestandteil eines Reaktionssystems enthalten, bevor sie zu der Matrix verarbeitet werden. Die Matrix kann somit auch eine willkürliche Orientierung der Fasern aufweisen. Ferner kann die Matrix aus einem Tuch bestehen, umfassend im wesentlichen parallelorientierte Fasern, die auf einem Trägerglied einer Matrix befestigt sind.

Das erfindungsgemäße Prüfmittel wird hergestellt, indem man zuerst in eine Vielzahl von Fasern bzw. Fäden mindestens einen Bestandteil des Reaktionssystems einbaut und diese Fasern zusammen mit einer zweiten Fasermenge zu einer tuchförmigen Matrix verarbeitet.

../6

809822/0800

2752352

Die beiliegenden Zeichnungen verdeutlichen und zeigen die wichtigsten Ausführungsformen gemäß der Erfindung. Dabei ist

Fig. 1 ein Prüfmittel, bei dem verschiedene Reagensbereiche vorgesehen sind;

Fig. 2 ein vergrößerter Ausschnitt eines Bereichs der Trägermatrix des Prüfmittels nach Fig. 1;

Fig. 3 ein Seitenschnitt durch den Bereich 3-3 der Fig. 1;

Fig. 4 eine Ansicht eines erfindungsgemäßen Prüfmittels, das durch Anwendung einer direkten zahlenmäßigen Ablesung selbst geeicht ist;

Fig. 5 ein vergrößerter Ausschnitt dieses Prüfmittels, der das Webmuster der Ziffern auf der Matrix zeigt;

Fig. 6 ein seitlicher Schnitt entlang der Linie 6-6 der Fig. 4;

Fig. 7 und 8 die Anordnung der Fasern bzw. Fäden bei gewirkten Matrices und solchen mit willkürlicher Orientierung der Fasern;

Fig. 9 und 10 eine Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Prüfmittels, bei dem die Tuchmatrix im wesentlichen parallel-orientierte Fasern enthält, die auf einem Trägerglied der Matrix befestigt sind.

Der Ausdruck "Fasern" oder "Fäden", wie er hier verwendet wird, umfaßt einzelne Fasern oder Monofile Fasern, die (z.B. durch Zwirnen) zu Fäden verbunden sind, Monofile, die ebenfalls zu Fäden verbunden sind, und Fäden, die selbst zu größeren Fäden oder Strängen verbunden sind.

Obwohl das Material für die Fasern oder Fäden in erster Linie Baumwolle in Form von Fäden ist, sind andere Materialien ebenfalls geeignet. So können die Fäden natürlich irgendein natürliches oder synthetisches Material umfassen, das zu Fasern verarbeitet werden kann. Baumwolle, Wolle, Hanf, Kapok, Sojabohnenfasern, Keratin, Seide, Papier und Zein sind Beispiele für natürliche Polymere, die zu Fasern bzw. Fäden und anschließend zu Tüchern verarbeitet werden können. Beispiele für synthetische Polymer, die ebenfalls geeignet sind, sind

809822/0800

../7

2752352

regenerierte Cellulose, Polyacrylate, Polyolefine (wie Polyäthylen und Polypropylen) und Polyamide (wie Nylon).

Der Bestandteil oder die Bestandteile des Reaktionssystems können auf verschiedene Weise in die Fasern eingebaut werden. Zum Beispiel kann ein Faden, der viele einzelne Fasern enthält, wie Baumwolle, durch ein Bad gezogen werden, das den Bestandteil enthält, wodurch der Faden gesättigt und anschließend getrocknet wird. Hierbei bleibt der Bestandteil als Rückstand in den Zwischenräumen des Fadens zurück. Ein anderes Verfahren besteht darin, den Bestandteil an die Oberfläche des Fadens zu binden. So können vorteilhaft Wasserstoff-Brückenbindungen oder sogar kovalente Bindungen zwischen den Polymerfasern und dem Bestandteil ausgenutzt werden. Im Falle von extrudierten Fäden, wie Polyolefinen, kann das Reaktionssystem mit dem Polymer in der Schmelze vor dem Extrudieren vermischt werden. Daraus ist ersichtlich, daß verschiedene Verfahren angewandt werden können, um die Bestandteile des Reaktionssystems in die Fäden bzw. Fasern einzubauen, jeweils nach den natürlichen Eigenschaften der Fäden und des Bestandteils. Das jeweils günstigste Verfahren kann von dem Fachmann leicht ausgewählt werden.

Unter dem Ausdruck "mindestens eine ausreichende Anzahl", wie er im Zusammenhang mit den Fasern oder Fäden verwendet wird, ist eine solche Anzahl von Fasern, die einen Teil des Reaktionssystems enthalten, vor der Herstellung des Tuches zu verstehen, die erforderlich ist, um eine nachweisbare Reaktion zu ergeben. Diese Anzahl kann von dem Fachmann leicht bestimmt werden. Wenn z.B. die nachweisbare Reaktion eine in der Matrix entstehende Farbe ist, muß lediglich die Anzahl von imprägnierten Fäden bestimmt werden, die ausreicht, um eine leicht sichtbare Färbung hervorzurufen. Wenn entsprechend die Reaktion in der Absorption oder Reflexion von Licht, wie ultraviolettem oder sichtbarem Licht, besteht, müssen ausreichend Fäden in die Matrix eingebaut werden, sodaß der Nachweisbereich eines auf UV- oder anderes Licht ansprechenden Gerätes erreicht wird.

809822/0800

../8

2752352

Die erfindungsgemäßen Prüfmittel eignen sich für klinische diagnostische Untersuchungen und Bestimmungen vieler Bestandteile von Proben. Beispiele für solche Komponenten, die mit Hilfe der erfindungsgemäßen Prüfmittel nachgewiesen werden können, sind der pH-Wert, Ionenkonzentration, Bilirubin, Urobilinogen, Protein, Ketone, Nitrit, Glucose, okkultes Blut und andere Urinbestandteile. Neben der medizinischen Diagnostik können die erfindungsgemäßen Prüfmittel angewandt werden zur Bestimmung von Chlor in Industrierwässern, der Wasserhärte, der relativen Stärke der Batteriesäure und für viele andere Zwecke, die dem Fachmann offensichtlich sind. Für die oben angegebenen Zwecke können die erfindungsgemäßen Prüfmittel viele bekannte chemische Substanzen und andere Reaktionssysteme enthalten sowie andere noch zu entwickelnde Systeme.

Die einzigartige Trägermatrix, die das Kernstück der vorliegenden Erfindung darstellt, kann am besten als "Tuch" bezeichnet werden. Der einzigartige Charakter beruht jedoch nicht darauf, daß die Matrix selbst ein Tuch ist, sondern in der Herstellung aus einzelnen Fasern oder Fäden, die mindestens einen Teil des Reaktionssystems enthalten, bevor sie zu dem Tuch verarbeitet werden.

Daher ist bei der Herstellung der Matrix der erste Schritt der Einbau von einem oder mehreren Reagentien, die das Reaktionssystem ausmachen, in eine Vielzahl von einzelnen Fasern oder Fäden. Üblicherweise wird das erreicht, indem man die Fäden durch ein Bad leitet, das die Bestandteile enthält, sodaß die Fäden gründlich mit der Lösung gesättigt werden. Die Fäden werden dann anschließend getrocknet und von Lösungsmittel befreit.

Die das Reagens enthaltenden Fäden werden anschließend mit anderen Fäden zusammen zu einem Tuch verarbeitet. Das kann erreicht werden durch Weben, Wirken, Filzen und andere Verfahren. Wenn das Tuch gewebt wird, können die reagenshaltigen Fäden als Schußfäden angewandt werden und mit anderen Kett-

809822/0800

../9

fäden verwebt werden. Die reagenshaltigen Fäden können jedoch auch die Kettfäden darstellen. Es können übliche Webverfahren angewandt werden. Wenn die reagenshaltigen Fäden alle Bestandteile des Reaktionssystems enthalten, kann die Konzentration des Reaktionssystems in der Matrix mit außerordentlicher Genauigkeit geregelt werden durch bloße Regelung der Anzahl der reagenshaltigen Fäden in dem Schuß, d.h. der Schuß kann sowohl reagenshaltige als auch nicht reagenshaltige Fäden in jedem gewünschten Verhältnis enthalten. Das Verhältnis eines Bestandteils in dem Reaktionssystem zu anderen kann auf ähnliche Weise geregelt werden.

Bei einer anderen Ausführungsform nach der Erfindung, bei der Webverfahren angewandt werden, ist es möglich, zwei oder mehrere Gruppen von Fäden in dem Schuß zu verwenden, wobei jede Gruppe getrennt unterschiedliche Bestandteile des Reagenssystems oder unterschiedliche Konzentrationen des gleichen Bestandteils enthält.

Eine solche Ausführungsform ist in Fig. 1 angegeben. So stellen die Bereiche 11, 12, 13, 16 und 17 einzelne Bereiche von verwebten Reagensfäden dar, die auf unterschiedliche Konzentrationen der zu analysierenden Komponente in der Probe ansprechen. Diese einzelnen Bereiche können durch gefärbte Fäden 15 sichtbar getrennt werden und auf irgendeinem geeigneten Matrixträger 14 aufgebracht sein.

Die erfindungsgemäßen Prüfmittel sind besonders geeignet für Untersuchungen, bei denen ein Reaktionssystem Bestandteile enthält, die möglicherweise miteinander unverträglich sind und die, wenn sie homogen verteilt in einer Trägermatrix zusammen vorliegen, miteinander reagieren können; z.B. enthält ein typisches Reaktionssystem, wie es angewandt wird, zum Nachweis von okkultem Blut in Urin, einen Redox-Indikator, wie o-Tolidin und ein organisches Peroxid. Bei einigen bekannten Prüfmitteln, die diese Reagentien enthalten, sind ernste Probleme bezüglich der Lagerfähigkeit aufgetreten aufgrund der Reaktionsfähigkeit dieser Bestandteile. Dieser Nach-

809822/0800

../10

2752352

teil kann überwunden werden, wenn man jedes dieser potentiell unverträglichen Reagentien getrennt in eine Gruppe von Fasern oder Fäden einbaut. Wenn diese zwei Gruppen von Fäden in eine Kette von kein Reagens enthaltenden Fäden eingewebt werden, werden die potentiell unverträglichen Reagentien wirksam voneinander getrennt, wodurch die Lagerfähigkeit der fertigen Matrix stark erhöht wird.

Außerdem ist es durch die Isolierung der potentiell miteinander unverträglichen Reagentien in getrennten Fäden jetzt möglich, diese Reagentien getrennt in Fadenspulen, bevor sie zu einem Tuch verarbeitet werden, unbegrenzt zu lagern. Während nach den bekannten Verfahren Prüfmittel im allgemeinen in einem vielstufigen Verfahren hergestellt werden,

d.h. durch Imprägnieren, Trocknen und Zusammenstellen, ist es jetzt möglich, diese Stufen, wenn das erwünscht wird, zu unterschiedlichen Zeiten durchzuführen. So kann es vom Standpunkt des Herstellers aus günstiger sein, zu einem Zeitpunkt eine große Fadenmenge mit einem Reagens zu versehen und später das fertige Prüfmittel daraus herzustellen. Das kann leicht erreicht werden mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Bei einer anderen Ausführungsform ist es möglich, Prüfmittel herzustellen, die selbst geeicht sind. So ist es möglich, eine Probe oder Komponente nach dem bekannten "dip-and-read"-Verfahren zu untersuchen, ohne auf Standards, wie Standardfarbkarten, zurückgreifen zu müssen. Zum Beispiel kann ein Prüfmittel zum Nachweis von Glucose eine Trägermatrix mit 2 oder mehr reaktionsfähigen Bereichen umfassen, wobei jeder Bereich imstande ist, bei einer unterschiedlichen Grenzkonzentration von Glucose eine nachweisbare Reaktion zu ergeben, wie in Fig. 1 angegeben ist. Derartige Systeme sind in der US-PS 2 893 844 und 3 964 871 angegeben. In beiden Patentschriften sind Systeme beschrieben, bei denen bestimmte Mengen

../11

809822/0800

2752352

eines Inhibitors, wie Ascorbinsäure, in einer Trägermatrix zusammen mit einem farbbildenden Reaktionssystem vorhanden sind. Dieser Inhibitor oder Hemmstoff verhindert die Farbbildung, solange nicht eine bestimmte Konzentration an Glucose vorhanden ist. Wenn die Matrix mit der glucoseenthaltenden Probe zusammengebracht wird, wird die Farbbildung solange verhindert, bis der in der Matrix vorhandene Inhibitor verbraucht ist. Anschließend tritt eine Färbung auf.

Man kann daraus sehen, daß es möglich ist, durch Regelung der Konzentration des in der Matrix vorhandenen Inhibitors Schwell- bzw. Grenzkonzentrationen von Glucose in der Probe nachzuweisen. Hierzu wird auf die beiden oben erwähnten Patentschriften verwiesen.

Bei einer entsprechenden Ausführungsform der erfindungsgemäßen Prüfmittel wird eine Tuchmatrix mit zwei oder mehreren getrennten reaktionsfähigen Bereichen, wie sie in Fig. 1 dargestellt ist, so hergestellt, daß die Schußfäden (Fig. 2, Fäden 21), die den Inhibitor enthalten, mit Kettfäden 22 verwebt werden, unter Bildung von reaktionsfähigen Bereichen. Hierzu sind unterschiedliche Konzentrationen an Inhibitor, wie Ascorbinsäure, in einzelnen Gruppen der Fäden vorhanden. Anschließend wird jede der einzelnen Gruppen in einzelne Bereiche 11 bis 13, 16 und 17 der Matrix verwebt. Die Reagensbereiche können visuell, z.B. durch Anwendung von kontrastfarbigen Fäden 25, sichtbar gemacht werden. Nachdem die Schußfäden, die den Hemmstoff enthalten, eingewebt sind, kann das auf Glucose ansprechende Reagenssystem in die gesamte Matrix eingeführt werden. Die Matrix kann dann an einem geeigneten starren Trägerglied 14 befestigt werden. Bei einem so hergestellten Prüfmittel kann die Glucosekonzentration direkt abgelesen werden. Bei Anwendung von zwei reaktionsfähigen Bereichen, von denen einer eine höhere Konzentration an Inhibitor enthält als der andere, kann das Prüfmittel angewandt werden, um zwei Grenzkonzentrationen an Glucose abzulesen. Es ist offensichtlich, daß die Analyse genauer gemacht werden kann, wenn die Anzahl der unterschiedlichen Reaktions-

809822/0800

../12

bereiche erhöht wird.

Fig. 3 zeigt deutlich die Lage der Kettfäden 22 in Beziehung zu den Schutzfäden 21. Es ist natürlich keineswegs erforderlich, daß die Variation der Bestandteile des Reagenssystems nur durch die Schußfäden erreicht wird. Es ist erfindungsgemäß selbstverständlich auch möglich, daß der Bestandteil des Reaktionssystems im wesentlichen ausschließlich in den Kettfäden enthalten ist.

Eine andere Möglichkeit, das erfindungsgemäße Prinzip zur Herstellung selbst geeichter Prüfmittel anzuwenden, besteht darin, in die Matrix spezielle Muster des Indikatorsystems einzuweben. So können das Reagenssystem enthaltende Fäden in Form von arabischen Ziffern, wie in den Figuren 4, 5 und 6 angegeben, geometrischen Mustern oder anderen Symbolen in die Kette eingewebt werden. Die Ziffern können direkt der Konzentration der Komponente entsprechen, können dieser Konzentration proportional sein oder auf andere Weise die Menge an Komponente in der Probe anzeigen. Beispiele für geometrische Muster, die in die Matrix eingewebt werden können, sind eine Reihe von "+" Zeichen, Quadraten, Punkten und ähnlichen. Diese werden so angeordnet, daß die Konzentration der Komponente eine Funktion der Anzahl von Symbolen ist, die nach Berührung mit der Probe ihre Farbe ändern. Man sieht daraus, daß zahlreiche Variationen von Reagensmustern, die in die Matrix eingewebt werden, angewandt werden können und im Rahmen der Erfindung liegen.

Neben dem Weben können andere Verfahren zur Bildung der Stränge oder Bänder in der Matrix angewandt werden. Wirken ist z.B. eine andere schnelle Art, ein Tuch herzustellen, und mit dem Reagenssystem beladene Fäden 31 (Fig. 7) können auf ähnliche Weise, wie oben für das Weben angegeben, zu einer Matrix verarbeitet werden. Außerdem können die Faserstränge in willkürlicher Orientierung vorliegen oder durch Filzen zu einem Tuch verarbeitet werden (Fig. 8). So können Fäden bzw.

2752352

Fasern 41, die ein Reaktionssystem enthalten, in beliebiger Anordnung mit anderen Fäden 42 zusammengebracht und verpreßt, erhitzt oder auf andere Weise zu einem Tuch geformt werden. Eine andere Möglichkeit, das erfindungsgemäße Prinzip auszunutzen, besteht darin, ein Tuch herzustellen, indem man im wesentlichen parallele Fasern oder Fäden auf eine Matrix aufbringt (Fig. 9 und 10). Dabei wird eine Gruppe von Fäden, von denen einige im wesentlichen ausschließlich zumindest einen Bestandteil des Reaktionssystems enthalten, mit anderen Fäden zusammengebracht und auf einem Trägerglied 51, wie einem Streifen aus Polystyrol, befestigt. Diese im wesentlichen parallelorientierten Fäden 53 können auf irgendeine geeignete Weise befestigt werden. Ein bevorzugtes Verfahren zur Befestigung der Fäden auf dem Träger besteht darin, ein Klebemittel 52 zu verwenden, wie ein Doppelklebeband, wie es z.B. von der Firma 3M hergestellt wird.

Die oben angegebenen Verfahren des Wirkens, Webens und anderen Tuchherstellungsverfahren erfordern keine spezielle Erfahrung oder Ausbildung als die auf dem Gebiet der Textilerstellung übliche. So sind Standard Web- und Wirkmaschinen geeignet zur Herstellung der erfindungsgemäßen Matrices. Es liegt ebenfalls im Rahmen des üblichen Könnens des Fachmanns, spezielle Muster in das Tuch einzuweben oder -wirken.

Die Erfindung wird durch die folgenden nicht einschränkenden Beispiele näher erläutert:

A Beispiele für selbst geeichte Prüfmittel

Beispiel 1 Selbst geeichtes Prüfmittel zur Bestimmung von Glucose mit einer genähten Matrix

Dieses Beispiel zeigt, wie ein selbst geeichter Reagensstreifen zum Nachweis bzw. zur Bestimmung von Glucose in Urin hergestellt werden kann, indem man reagenshaltige Fäden in ein Tuch einnäht. Das Prüfmittel ist sowohl zum Nachweis als auch zur Bestimmung der Konzentration von Glucose in der Probe geeignet.

809822/0800

../14

2752352

Es wurden drei getrennte Reagenslösungen hergestellt, von denen jede auf das Vorhandensein von Glucose im Urin anspricht. Diese Lösungen besaßen die folgende Zusammensetzung:

Verdickungsmittel (Viscarin® der Marine Colloids, Inc.)	2,5 g
Polyvinylpyrrolidon (Plasdone® K29-32 der GAF Corp.)	25,0 g
Rot Nr. 4	0,09 g
Rot Nr. 3	0,20 g
o-Tolidin . 2 HCl	5,0 g
Citronensäure	15,42 g
Natriumcitrat	67,92 g
Maleinsäureanhydrid/Methylvinyläther-Copolymer (Gantrez® AN-139 der GAF Corp.)	7,5 g
Natriumlauroyl-sarcosinat (Sarkosyl® der Geigy Chemical Corp.)	2,5 g
Glucoseoxidase-Flüssigkeit (Glucose Oxidase L-1000, Aktivität 950-1050 Einheiten, Takamine® Brand, Katalog Nr. 4 622 352 der Marschall Division, Miles Laboratories, Inc.)	76,0 ml
Meerrettich-peroxidase (60 Einheiten/mg der Research Products, Division of Miles Laboratories, Inc.)	0,5 g
Wasser	758,0 ml
Äthanol	205,0 ml

Zu der ersten und zweiten Lösung wurde ausreichend Ascorbinsäure zugegeben, um Konzentrationen von 250 bzw. 50 mg/100 ml zu erreichen, und keine Ascorbinsäure wurde zu der dritten Lösung zugegeben.

Jede dieser Lösungen wurde angewandt, um einzelne Gruppen von Baumwollfäden (weißes, starkes, merzerisiertes Nähgarn, farbfest 020 der Talon Inc.) zu imprägnieren. Nach dem Trocknen wurden die Baumwollfäden in ein weißes Baumwolltuch (Baumwollbettdecken) eingenäht, sodaß drei getrennte Reaktionsbereiche gebildet wurden: einer mit keiner Ascorbinsäure, ein anderer mit dem Rest der Lösung, enthaltend 50 mg %, und der andere mit der Lösung, enthaltend 250 mg %.

809822/0800

../15

2752352

Das Baumwolltuch mit dem eingenähten Baumwollfaden wurde dann in Streifen geschnitten, jeweils enthaltend einen Reaktionsbereich entsprechend der imprägnierten Fadengruppe. So enthielt die Matrix senkrecht übereinander Reaktionsbereiche, enthaltend die Rückstände von Lösungen mit 0, 50 bzw. 250 mg % Ascorbinsäure. Zwischen die drei Bereiche wurden blaue Fäden eingenäht, um die Sichtbarkeit einer Farbreaktion bei Berührung der Matrix mit einer glucosehaltigen Probe zu verbessern.

Beispiel 2 Selbst geeichtes Prüfmittel zur Bestimmung von Glucose mit einer gewebten Matrix

Dieses Beispiel zeigt, wie es möglich ist, eine Form einer selbst geeichten Trägermatrix zu weben, die sowohl zur Bestimmung des Vorhandenseins als auch der Konzentration von Glucose in einer Probe, wie Urin, geeignet ist.

Weißer, merzerisierte Baumwollfäden (Nr. 40/4) wurden imprägniert durch Eintauchen in ein Bad, enthaltend ein Reaktionssystem, das auf Glucose anspricht, identisch dem in Beispiel 1 angegeben mit der unten näher erläuterten Ausnahme. Die Fäden wurden durch das Bad mit einer Geschwindigkeit von 1 m/min geleitet und bei 60°C getrocknet. Es wurden drei Bäder angewandt, die sich voneinander nur in der Konzentration an Ascorbinsäure unterschieden. Eines der Bäder enthielt 250, das andere 50 mg/100 ml und das dritte gar keine Ascorbinsäure. Im übrigen besaßen die Mittel, die in Beispiel 1 angegebene Zusammensetzung.

Um eine gewebte Trägermatrix herzustellen, wurden merzerisierte, weiße Baumwollfäden Nr. 8/4 mit 16 Fäden/2,54 cm in einer Gesamtbreite von 10,2 cm auf einen Webstuhl als Kettfäden aufgebracht. Die getrockneten imprägnierten Fäden wurden dann mit folgendem Muster in die Kette eingewebt:

- 4 Schußfäden blaues, (gefärbtes) merzerisiertes Baumwollgarn Nr. 50/3 zur Sichtbarmachung jedes Reaktionsbereichs;
- 10 Schußfäden aus den, wie oben beschrieben, imprägnierten Fäden (keine Ascorbinsäure);

809822/0800

../16

- 4 Schußfäden blaues, (gefärbtes) merzerisiertes Baumwollgarn
Nr. 50/3,
10 Schußfäden aus den, wie oben beschrieben, imprägnierten
Fäden (50 mg % Ascorbinsäure);
4 Schußfäden blaues (gefärbtes) merzerisiertes Baumwollgarn
Nr. 50/3;
10 Schußfäden aus den, wie oben beschrieben, imprägnierten
Fäden (250 mg % Ascorbinsäure);
4 Schußfäden blaues (gefärbtes) merzerisiertes Baumwollgarn
Nr. 50/3.

Diese Webfolge wurde einige Male wiederholt, wobei eine vollständige Folge die Länge einer einzelnen Matrix für ein selbst geeichtes Glucoseprüfmittel darstellt.

Die gewebte Matrix wurde auf eine Seite eines 10,2 cm breiten doppelseitigen Klebebandes (der 3M Co.) aufgeklebt und dann quer in 10,2 cm lange Segmente geteilt, die jeweils eine volle Folge des oben angegebenen Webmusters ausmachten. Diese Segmente wurden dann auf Polystyrolfolien (Tricite[®] der Dow Chemical Co.) über die zweite Seite des Klebebandes aufgeklebt und in einer Papierschneidemaschine längs geschnitten (d.h. parallel zu den Kettfäden), um Reagensstreifen von ungefähr 0,64 cm Breite zu erhalten, (wobei der Matrixteil ungefähr 1,27 cm lang war).

B. Untersuchung der Prüfmittel nach Beispielen 1 und 2

Beispiel 3 Untersuchung des selbst geeichten Prüfmittels
nach Beispiel 1

Es wurden Testlösungen hergestellt durch Lösen von Glucose in Wasser, um Konzentrationen von 25, 100 und 500 mg/100 ml Glucose zu erhalten. Die gemäß Beispiel 1 hergestellten Prüfmittel wurden untersucht durch Eintauchen in diese Lösungen. Wenn ein Prüfmittel in die 25 mg % enthaltende Glucoselösung eingetaucht wurde, zeigte nur der Reagensbereich, der in Ascorbinsäure enthält, Reaktionsfähigkeit, wie aus einem

2752352

Blaufärbung der imprägnierten Fäden hervorging. Sowohl der obere als auch der mittlere Reagensbereich wurden blau, wenn das Prüfmittel in eine Lösung, enthaltend 100 mg %, Glucose getaucht wurde (0 bzw. 50 mg % Ascorbinsäure in den imprägnierten Fäden). Beim Eintauchen in die 500 mg % Glucose enthaltende Lösung erhielt man in allen drei Reaktionsbereichen eine Blaufärbung.

Beispiel 4 Untersuchung des gewebten selbst geeichten Prüfmittels

Um die gemäß Beispiel 2 hergestellten Teststreifen zu untersuchen, wurden Testlösungen hergestellt mit unterschiedlichen Glucosekonzentrationen. Es wurden insgesamt 5(wäßrige) Lösungen hergestellt. Jede enthielt 0,85 % Salz und Glucosekonzentrationen von 100, 500, 1000, 2000 bzw. 5000 mg/100 ml. Ein entsprechend Beispiel 2 hergestelltes Prüfmittel wurde in jede dieser Lösungen getaucht und jedes Prüfmittel nach 30 Sekunden, 1 Minute und 3 Minuten abgelesen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle

809822/0800

TABELLE

Reaktionsfähigkeit von gewebten Glucosestreifen in Glucoselösungen

Glucose mg %	Ableszeit nach dem Eintauchen		
	30 sec	1 min	3 min
100	1. Bereich blau, 2. und 3. Bereich keine Reaktion	1. Bereich blau, 2. und 3. Bereich keine Reaktion	1. Bereich blau, 2. Bereich leicht blau, 3. Bereich keine Reaktion
500	1. Bereich blau, 2. und 3. Bereich keine Reaktion	1. und 2. Bereich blau, 3. Bereich keine Reaktion	1. und 2. Bereich blau, 3. Bereich keine Reaktion
1000	1. Bereich blau, 2. Bereich leicht blau, 3. Bereich keine Reaktion	1. und 2. Bereich blau, 3. Bereich keine Reaktion	1. und 2. Bereich blau, 3. Bereich leicht blau
2000	1. Bereich blau, 2. Bereich leicht blau, 3. Bereich keine Reaktion	1. und 2. Bereich blau, 3. Bereich keine Reaktion	1., 2. und 3. Bereich blau
5000	1. und 2. Bereich blau, 3. Bereich keine Reaktion	1. und 2. Bereich blau, 3. Bereich leicht blau	1., 2. und 3. Bereich blau

1. Bereich keine Ascorbinsäure
2. Bereich 50 mg % Ascorbinsäure
3. Bereich 250 mg % Ascorbinsäure

2752352

809822/0800

Der erste reaktionsfähige Bereich der Prüfmittel (keine Ascorbinsäure) reagierte (färbte sich blau) bei allen fünf Testlösungen nach 30 sec. Der zweite und dritte Reagensbereich, die 50 bzw. 250 mg % Ascorbinsäure enthielten, zeigten mit der 100 mg % Glucose enthaltende Lösung nach 30 sec keine Reaktion, der zweite Bereich (50 mg % Ascorbinsäure) färbte sich nur mit Glucoselösungen über 500 mg % blau und der dritte Bereich (250 mg % Ascorbinsäure) färbte sich nach 30 sec mit keiner der Glucoselösungen blau.

Etwas bessere Glucoseauftrennung erhielt man, wenn man 1 Minute vor dem Ablesen des Prüfmittels wartete. Der erste Reaktionsbereich färbte sich bei allen Konzentrationen von Glucose blau, der zweite bei Konzentrationen von 500 bis 2000 mg % Glucose und der dritte nur bei 5000 mg % Glucose. Diese Färbung trat nur leicht nach 1 min auf.

Die obigen Beispiele zeigen die Bestimmung von Glucose. Die erfindungsgemäßen Prüfmittel sind jedoch ebenso anwendbar zur Bestimmung des pH-Werts, von Ionen in Lösungen, von Bilirubin, Urobilinogen, Albumin, okkultem Blut, Nitrit und Keton, unter Anwendung entsprechend ausgewählter bekannter Reagentien anstelle der oben beschriebenen Glucosereagentien.

-25-

2752352

Nummer: 27 52 352
 Int. Cl. 2: G 01 N 31/22
 Anmeld tag: 23. November 1977
 Offenl gungstag: 1. Juni 1978

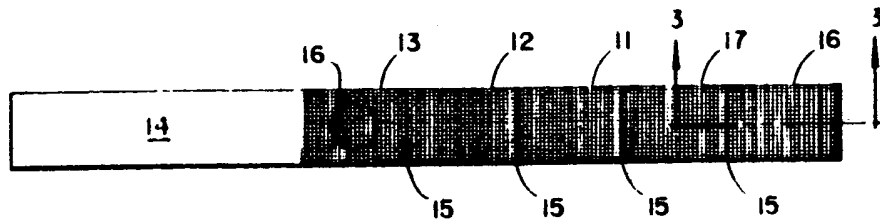


FIG. 1

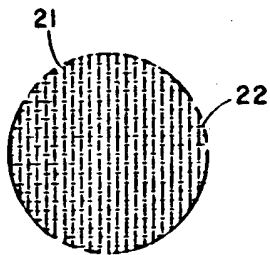


FIG. 2

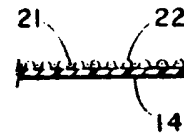


FIG. 3

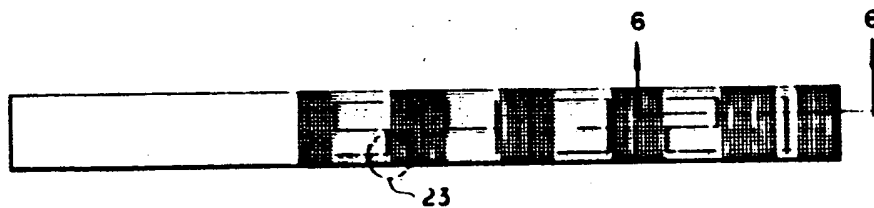


FIG. 4

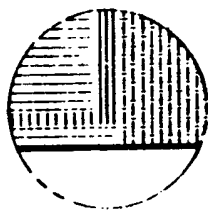


FIG. 5

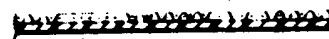


FIG. 6

809822/0800

COPY 101, 21. 08. 1978

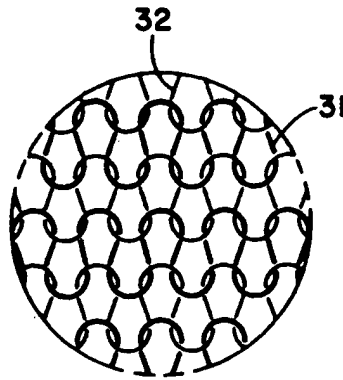


FIG. 7

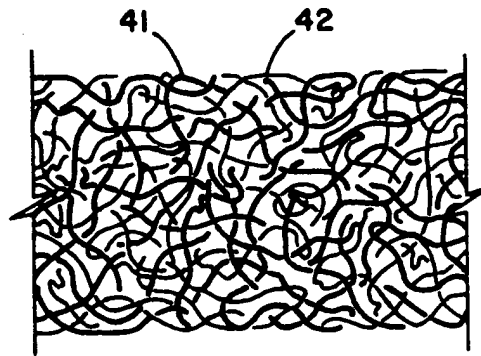


FIG. 8

24

2752352

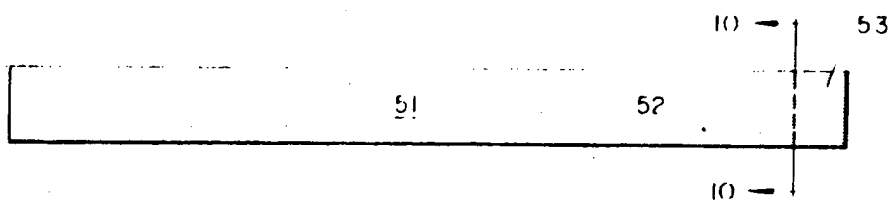


FIG. 9

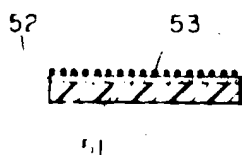


FIG. 10

8098270800

ORIGINAL INSPECTED